

**PENGARUH PEMBERIAN SENYAWA  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$   
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR  
JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOCIN-  
NICOTINAMIDE**

***THE EFFECT OF  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  ON BLOOD GLUCOSE LEVELS IN MALE  
WISTAR RATS INDUCED BY STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE***

**Sita Aninda Sari, Kun Sri Budiasih**

*Jurusan Pendidikan Kimia, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta  
email: kunsb@uny.ac.id*

**Abstrak**

Unsur Cr(III) dalam bentuk senyawa tertentu mempunyai kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah penderita diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar. Induksi *streptozotocin-nicotinamide* pada tikus mampu menaikkan kadar glukosa darah hewan coba sehingga menyerupai gejala diabetes mellitus tipe 2. Uji pre-klinis senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  dilakukan pada 20 ekor tikus Wistar jantan selama 8 Minggu. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok uji yaitu 3 kelompok perlakuan, 1 kontrol DM dan 1 kontrol negatif. Kelompok perlakuan masing-masing diberikan senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , Cr-Pic dan glibenklamid. Kelompok kontrol DM dan kontrol negatif diberi Na-CMC. Pemeriksaan kadar glukosa darah setelah induksi menunjukkan tikus dalam keadaan hiperglikemia ( $\text{KGD} > 126 \text{ mg/dL}$ ). Pemberian senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  pada kelompok I selama 8 pekan menyebabkan penurunan kadar glukosa darah hingga berada dalam rentang normal ( $\text{KGD} < 100 \text{ mg/dL}$ ). Senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  memiliki aktivitas antihiperglikemia sebesar 41,81%GL sementara glibenklamid dan Cr-Pic masing-masing sebesar 67,05% dan 38,23%GL (*glucose lowering*).

**Kata kunci:** diabetes mellitus, senyawa Cr(III), *streptozotocin*, *nicotinamide*.

### Abstract

Trivalent chromium compound has an ability to decrease the blood glucose level. The aim of this study was to determine the effect of  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  on the blood glucose level in Wistar rats. Induction of *streptozotocin-nicotinamide* could increase the blood glucose level mimics the type 2 diabetes mellitus. Pre-clinical test conducted in 8 weeks using 20 rats which were divided into 5 groups, they were 3 treatment groups, a DM control group, and a negative control group. Each treatment group was given by  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , Cr-Pic and glibenclamid. Na-CMC was given to the DM control group and negative control group. The examination results showed that the blood glucose levels after induction is in diabetic condition  $>126$  mg/dL. Supplementation of  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  in 8 weeks in group I caused the decreasing the blood glucose level within normal range  $<100$  mg/dL. Based on this study,  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  has an antihyperglycemic activity about 41,81%GL whereas glibenclamid and Cr-Pic showed 67,05%GL and 38,23%GL (glucose lowering) respectively.

**Keyword:** Diabetic, chromium(III), *streptozotocin*, *nicotinamide*.

### PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kurangnya sekresi insulin, sensitivitas insulin atau kerusakan sel beta pankreas.<sup>1</sup> Berdasarkan data statistik dari studi *Global Burden of Disease* WHO tahun 2004, Indonesia menempati peringkat pertama di Asia Tenggara, dengan prevalensi penderita sebanyak 8,426,000 jiwa di tahun 2000 dan diproyeksi meningkat 2,5 kali lipat sebanyak 21,257,000 penderita pada tahun 2030.<sup>2</sup>

Diabetes mellitus tidak dapat disembuhkan secara total, tetapi hanya dapat dikelola secara intensif agar penumpukan kadar gula dalam darah dapat direduksi dan mencegah terjadinya komplikasi. Salah satu pengobatan pertama penderita diabetes adalah terapi nonfarmakologik dengan mengatur pola makan dan melakukan aktivitas fisik seperti olahraga secara rutin. Suplemen (*nutraceutical*) berfungsi untuk mengontrol pengendalian penyakit secara berkelanjutan.<sup>3</sup> Suplemen tersebut tentu saja harus mengandung unsur atau senyawa

yang dapat membantu kinerja insulin mengolah glukosa dalam darah.

Kromium(III) merupakan salah satu nutrisi esensial, efektif jika dipakai untuk mencegah dan mengobati keadaan defisiensinya.<sup>4</sup> Defisiensi kromium menyebabkan toleransi terhadap kadar glukosa menurun ditandai dengan resistensi insulin. Penelitian tentang Cr(III) terdahulu sangat bermanfaat bagi penderita diabetes mellitus.

Kebutuhan kromium tergantung dari tingkat keparahan intoleransi glukosanya. Konsumsi kromium 200 µg/hari dinilai cukup untuk memperbaiki jumlah glukosa.<sup>5</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas anti-hiperglikemia dari senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . Penelitian dilakukan secara *in vivo* dilakukan selama 8 minggu menggunakan hewan coba yang dimanipulasi hingga menyerupai keadaan diabetes mellitus tipe 2 dengan memberikan zat diabetogenik yaitu *streptozotocin-nicotinamide* (STZ-Ni). Senyawa *streptozotocin* dapat memicu terjadinya keadaan DM tipe 1 maupun 2 pada hewan coba.<sup>6</sup> Tipe diabetes mellitus yang lebih

tepat untuk digunakan sebagai uji suplemen adalah DM tipe 2 karena sebagian insulin yang diproduksi masih mampu mengolah glukosa dalam darah. Oleh karena itu, *nicotinamide* (vitamin B3) yang digunakan untuk menghindari terjadinya DM tipe 1 pada hewan coba.<sup>7</sup> Kadar glukosa darah (KGD) puasa digunakan sebagai parameter aktivitas antihiperglikemia pada senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

#### **METODE PENELITIAN**

Penelitian merupakan penelitian eksperimental laboratorium *post test only group designs*. Penelitian menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur Wistar berusia  $\pm 3$  minggu dengan berat badan  $\pm 200$  gram diperoleh dari Fakultas MIPA UII. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian bersama yang menggunakan 10 kelompok uji. Jumlah sampel penelitian dihitung menggunakan rumus Freederer dan diperoleh jumlah minimal sampel sebanyak 3 ekor. Sebanyak 20 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara acak dengan perlakuan sebagai berikut:

**Tabel 1.** Perlakuan tiap Kelompok

Kelompok	Bahan uji
Perlakuan	Cr(NO <sub>3</sub> )·9H <sub>2</sub> O
Kontrol positif	Cr-Pic
Kontrol positif	Glibenklamid
Kontrol DM	Na-CMC
Kontrol negatif	Na-CMC

Pemeliharaan hewan coba dilakukan di *Animal House* FMIPA UNY. Adaptasi dilakukan selama 1 minggu dengan pemberian pakan standar dan minum yang diberikan secara *ad libitum*. Kadar glukosa darah puasa diukur pada hari ke-0, 8 dan 64. Sampel darah diambil melalui vena mata sebanyak  $\pm 2$  mL. Pengukuran KGD dilakukan di LPPT UGM.

Penelitian ini menggunakan senyawa *streptozotocin-nicotinamide* sebagai agen diabetes yang diberikan pada hari ke-1. Induksi STZ-Ni dilakukan pada kelompok perlakuan, Cr-Pic, glibenklamid dan kontrol DM secara intraperitoneal dengan dosis *nicotinamide* 120 mg/kg bb yang dilarutkan dalam NaCl 0,9%. Lima belas menit kemudian dilanjutkan induksi *streptozotocin* dengan dosis 60 mg/kg bb yang dilarutkan dalam buffer sitrat pH 4,5. Kadar glukosa

darah setelah induksi diukur pada hari ke-8 (KGD<sub>8</sub>).

Bahan uji diberikan secara per oral selama 8 pekan setelah induksi sebanyak 1 mL/hari mengandung Cr(III) sebesar 3,6  $\mu$ g. Kadar glukosa darah akhir diukur pada hari ke-64 (KGD<sub>64</sub>) setelah perlakuan. Data hasil pengukuran KGD dinyatakan dalam rata-rata  $\pm$  SD. Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS versi 20 menggunakan *paired samples t test* untuk membandingkan hasil pengukuran KGD setiap kelompok. Perbedaan yang bermakna secara statistik diperoleh jika nilai  $p < 0,05$  dengan tingkat kepercayaan 95%.

Aktivitas antihiperqlikemia dinyatakan dalam %GL (*Glucose Lowering*) dengan menggunakan rumus:

$$\%GL = \frac{X - Y}{X} \times 100\%$$

Keterangan :

X = KGD pada hari ke-8

Y = KGD pada hari ke-64

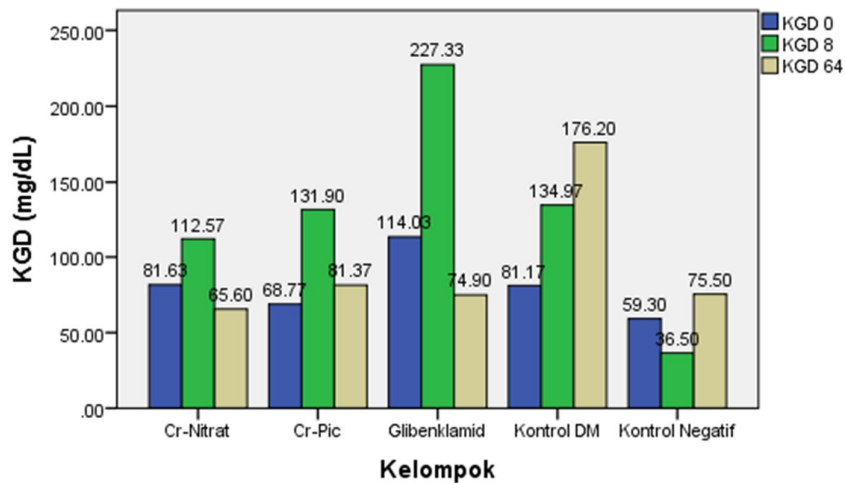
**HASIL DAN DISKUSI**

Penelitian eksperimental dengan jenis *post test only control group designs* merupakan penelitian yang melibatkan kelompok subjek yang diberi perlakuan dan kelompok tanpa perlakuan sebagai kontrol. Kadar glukosa darah digunakan sebagai parameter aktivitas antihiperlikemia pada bahan uji.

Bahan uji  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  dan Cr-Pic mengandung sekitar 3,6  $\mu\text{g/mL}$  Cr(III), sedangkan glibenklamid merupakan obat antidiabetes oral. Bahan uji dilarutkan dalam Na-CMC kecuali Cr-Pic yang harus disediakan dalam keadaan segar setiap hari. Hasil pengukuran KGD ditunjukkan pada tabel 2 dengan grafik pada gambar 1.

**Tabel 2.** Hasil Pemeriksaan  $\text{KGD}_0$ ,  $\text{KGD}_8$  dan  $\text{KGD}_{64}$

Kelompok Perlakuan	Rata-rata KGD $\pm$ SD (mg/dL)		
	$\text{KGD}_0$	$\text{KGD}_8$	$\text{KGD}_{64}$
$\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	81,63 $\pm$ 19,02	112,57 $\pm$ 29,32	65,60 $\pm$ 26,05
Cr-Pic	68,76 $\pm$ 12,03	131,73 $\pm$ 33,40	81,37 $\pm$ 20,62
Glibenklamid	114,03 $\pm$ 40,53	227,33 $\pm$ 124,50	74,90 $\pm$ 48,08
Na-CMC	81,16 $\pm$ 17,83	134,96 $\pm$ 32,46	176,20 $\pm$ 202,66
Na-CMC	64,00 $\pm$ 17,24	46,23 $\pm$ 17,82	75,50 $\pm$ 16,54



**Gambar 1.** Diagram Kadar Glukosa Darah Rata-rata pada  $H_1$ ,  $H_8$  dan  $H_{64}$

Hasil pengukuran  $\text{KGD}_0$  menunjukkan KGD tikus sebelum perlakuan berada dalam rentang

normal ( $\text{KGD} < 100 \text{ mg/dL}$ ). Analisis statistik uji normalitas dan *paired samples t test* yang dilakukan pada

KGD<sub>0</sub> menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ). Hal ini berarti bahwa tikus pada awal penelitian mempunyai KGD yang cenderung sama dan dapat dikatakan homogen untuk uji suplemen. Induksi STZ-Ni yang diberikan mampu membuat tikus menjadi DM dengan ukuran kadar glukosa darah melebihi batas normal (KGD > 126 mg/dL).

Hasil uji *paired samples t test* kadar glukosa darah pada akhir perlakuan menunjukkan bahwa penurunan KGD yang terjadi tidak memiliki pengaruh yang bermakna (nilai  $p > 0,05$ ), walaupun penurunan yang terjadi secara drastis terjadi pada kelompok perlakuan glibenklamid. Hal ini disebabkan karena adanya kenaikan KGD yang terlalu tinggi pada salah satu sampel karena pengaruh induksi bersifat subyektif terhadap kemampuan tubuh tikus.

Kenaikan KGD<sub>64</sub> pada kelompok kontrol DM dan KGD pada kelompok kontrol negatif yang cenderung tetap menunjukkan bahwa Na-CMC yang digunakan tidak memberikan pengaruh terhadap kadar glukosa darah.

Senyawa Cr(NO<sub>3</sub>)·9H<sub>2</sub>O mempunyai aktivitas anti-hiperglikemia sebesar 41,81%GL (*glucose lowering*) dan menunjukkan potensi untuk menurunkan kadar glukosa darah sehingga dapat digunakan untuk bahan tambahan dalam suplemen antidiabetes. Namun uji toksisitas senyawa Cr(NO<sub>3</sub>)·9H<sub>2</sub>O perlu dilakukan terlebih dahulu. Senyawa Cr-Pic yang merupakan bahan tambahan dalam produk suplemen yang telah dikomersilkan mempunyai aktivitas anti-hiperglikemia sebesar 38,23%GL. Glibenklamid merupakan obat antidiabetik akut yang dapat menurunkan kadar glukosa darah secara cepat mempunyai aktivitas antihiperglikemia sebesar 67,05%GL.

## SIMPULAN

Induksi STZ-Ni yang diberikan secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar glukosa darah hingga terjadi diabetes mellitus pada hewan coba. Pemberian senyawa Cr(NO<sub>3</sub>)·9H<sub>2</sub>O yang dilakukan selama 8 pekan mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus dengan aktivitas antihiperglikemia sebesar 41,81%GL,

sedangkan Cr-Pic dan glibenklamid masing-masing mempunyai aktivitas anti-hiperglikemia sebesar 38,23%GL dan 67,05%GL.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dr. Kun Sri Budiasih, M. Si. sebagai bagian dari tim Hibah Bersaing Ditjen Dikti 2015 yang berjudul “Pengembangan Suplemen Hiperglikemik Berbasis Cr(III)-asam amino Melalui Uji Pre Klinik-Klinik untuk Penyediaan Nutraceutical bagi Penyandang Diabetes Mellitus Tipe 2”.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association (2014). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care Vol 37, Supplement 1, January 2014. Diakses dari: [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S81.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.full.pdf+html) pada 4 Mei 2015. Jam 09.29 WIB).
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). (2011). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*.
3. Pandey, Manju dan Vijayakumar. (2011). Nutraceutical Supplementation for Diabetes: A Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (4): 33-40.
4. Andarwulan, N., Feri Kusnandar, dan D. Herawati. 2011. Analisis Pangan. Jakarta: PT Dian Rakyat.
5. Anderson, R.A. (1998). Chromium, Glucose Tolerance And Diabetes. *J. Am Coll Nutr.*, 17: 548-555.
6. Zulkarnaen. (2013). Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus *Sparague Dawly* yang Diinduksi dengan Streptozotocin Dosis Rendah. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 13(2): 70-76.
7. Safinaz S. Ibrahim, Sherine M. Rizk. (2008). Nicotinamide: A cytoprotectant against streptozotocin-induced diabetic damage in wistar rat brains. *African Journal of Biochemistry Research*. 2(8):174-180.

